

# INFORME DEL GTM<sup>1</sup> SOBRE “INMUNIDAD PROTECTORA Y REINFECCIÓN EN COVID-19”

Fecha: 7 de diciembre 2020

## 1. Resumen ejecutivo

En la mayor parte de las personas infectadas con SARS-CoV-2 se produce una activación del sistema inmunitario con producción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T, responsables del control de la infección. Los datos disponibles indican que el virus SARS-CoV-2 induce una respuesta inmunitaria con activación de linfocitos B y T que se mantiene hasta, al menos, entre seis y nueve meses tras la infección; en el caso de los linfocitos T de memoria, éstos pueden persistir mucho más tiempo, por analogía con los datos de la epidemia debida al SARS-CoV. Sin embargo, es importante señalar que el limitado tiempo de evolución de la pandemia COVID-19 condiciona la posibilidad de extraer conclusiones definitivas.

La protección generada por la respuesta inmunitaria tras la infección por SARS-CoV-2 se ha puesto en duda por un número reducido de casos de reinfección aparecidos en los últimos meses. Sin embargo, teniendo en cuenta las decenas de millones de personas que ya se han infectado con el coronavirus SARS-CoV-2, la evidencia de reinfecciones es muy escasa. Con la información disponible en el momento actual se podría concluir que una primera infección confiere protección frente a una segunda reinfección. No obstante, no se conoce aún cuán duradera es la protección conferida por la primera infección ni por los diferentes tipos de vacuna que se están ensayando. Este es un aspecto muy a tener en cuenta y, además, será especialmente importante vigilar la aparición y consecuencias clínicas de reinfecciones en personas mayores y otros grupos de la población más vulnerables y/o con comorbilidades.

## 2. Introducción

Se considera inmunidad protectora aquella que, como consecuencia de una infección por microorganismos, provoca en el organismo una respuesta del sistema inmunológico

---

<sup>1</sup> El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga (Vicepresidenta), Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y Maria Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación. En este informe ha colaborado de forma desinteresada la Dra. Arantzasu Alfranca (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid).

que contrarresta y erradica al agente infeccioso. Uno de los aspectos que suscita más interrogantes en la actualidad es la duración de la inmunidad desarrollada frente al SARS-CoV-2, dadas sus implicaciones en relación a la necesidad o no de vacunar a personas que ya han pasado una infección por el virus SARS-CoV-2 y en el diseño de estrategias epidemiológicas.

Los datos disponibles indican que el virus SARS-CoV-2 induce una respuesta inmunitaria con activación de linfocitos B y T que se mantiene hasta, al menos, entre seis y nueve meses tras la infección. Una respuesta inmune protectora completa comprende dos partes: la respuesta humoral con producción de anticuerpos por los linfocitos B, y la respuesta celular con activación de los linfocitos T cooperadores y citotóxicos encargados de la eliminación del agente infeccioso. Sin embargo, los trabajos existentes coinciden en la gran **heterogeneidad** de la respuesta en la COVID-19, tanto en la presencia de respuesta inmune como en la magnitud de la misma. No se han descrito hasta la fecha factores genéticos o ambientales que puedan explicar estas diferencias y variabilidad entre pacientes (1-3). Tampoco se ha podido establecer la contribución relativa de cada tipo de respuesta inmunitaria a una posible protección efectiva frente al desarrollo de la enfermedad, algo fundamental teniendo en cuenta la mencionada variabilidad interindividual.

A continuación, se exponen las evidencias existentes sobre la dinámica de las respuestas inmunitarias humoral y celular en la infección por SARS-CoV-2. **Es necesario señalar que el limitado tiempo de evolución de la pandemia COVID-19 condiciona la posibilidad de extraer conclusiones definitivas.**

### **3. Dinámica de la respuesta humoral**

Estudios recientes señalan que el 88-90% de los pacientes producen **anticuerpos IgG** anti-*spike* (proteína S), anti-RBD ("*Receptor Binding Domain*", zona de la proteína S por la que el virus se une a la célula) y anti-proteína de la nucleocápsida (N) seis meses tras la infección, si bien sus niveles disminuyen alrededor del tercer mes de forma variable entre individuos. Ello indica que la respuesta inmunitaria permanece en la mayoría de los individuos, aunque con el tiempo se hace menos intensa. De igual manera, el suero del 90% de estos pacientes muestra **actividad neutralizante** del virus seis meses después de la infección en ensayos *in vitro* (1), aunque su magnitud disminuye hasta un 20% con respecto a la inicial (4). Esta disminución depende en gran medida de la actividad alcanzada durante la infección activa, de manera que desaparece antes de los tres meses de convalecencia en aquellos pacientes con niveles iniciales de infección más bajos (5). Si bien en las primeras semanas post-infección hay una buena correlación entre los ensayos serológicos basados en la detección de anticuerpos frente a la proteína S y la potencia neutralizante del suero, parece que esta correlación se pierde en fases más avanzadas (6). Por tanto, es preciso mencionar que, a pesar de su persistencia en el organismo, la capacidad neutralizante de los anticuerpos frente al virus es menor pasados de tres a seis meses tras la infección.

A pesar de la disminución de los anticuerpos y su capacidad neutralizante, los datos indican una persistencia de **células B de memoria, encargadas de generar una respuesta mediada por anticuerpos más robusta en caso de reinfección**, que aumentan progresivamente y se estabilizan hacia el cuarto o quinto mes tras la infección (1,4). De hecho, en un trabajo reciente se describe la presencia de células B de memoria específicas frente a RBD en casi la totalidad de los pacientes convalecientes, incluyendo aquéllos con niveles bajos de anticuerpos IgG anti RBD (7). La persistencia de células B de memoria indica la posibilidad de una respuesta humoral específica más temprana y efectiva ante una nueva exposición al SARS-CoV-2, aunque no se ha podido demostrar la presencia de estas células más allá de seis meses tras la infección. En caso de persistir por más tiempo, esta inmunidad humoral tendría un **papel fundamental** para defender de manera eficiente al individuo si este es infectado nuevamente.

Los datos experimentales en modelos animales relacionan la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero con la protección frente al desarrollo de la enfermedad tras la inoculación del virus (8). En humanos, es bien conocido el caso del contagio masivo entre los tripulantes de un pesquero, en el que no se infectaron los individuos que presentaban anticuerpos neutralizantes previamente a embarcar, si bien era un número muy reducido de individuos (9). Por otra parte, se ha descrito la existencia de anticuerpos IgG frente a la subunidad S2 de la proteína *spike*, con actividad neutralizante *in vitro*, en el 5% de los adultos sanos y hasta en un 50-60% de los individuos sanos menores de 16 años, probablemente debido a una reacción cruzada con otros coronavirus estacionales. Estos anticuerpos podrían contribuir a la mayor frecuencia de cuadros leves o asintomáticos en niños y adolescentes, pero este extremo no ha sido demostrado (10). También se sabe que aquellos pacientes que han sufrido una infección reciente por coronavirus estacionales previa a la COVID-19 desarrollan una forma menos severa de la enfermedad, aunque la incidencia no varía (11). Por último, existe un tipo de inmunidad entrenada no específica (no mediada por anticuerpos ni por linfocitos T), frente a otros agentes patógenos no relacionados, que podría conferir cierto grado de resistencia al SARS-CoV-2, y que está siendo objeto de numerosos estudios con la finalidad de incrementar el espectro de acción de las vacunas.

#### **4. Dinámica de la respuesta celular T**

La dinámica de la **respuesta inmunitaria T, responsable del reconocimiento y eliminación del patógeno**, ha sido menos estudiada debido a la mayor dificultad técnica para llevar a cabo su análisis. Un artículo reciente describe la presencia de linfocitos T que reconocen específicamente el SARS-CoV-2, a partir de 8-14 días tras el diagnóstico de la infección mediante PCR. Al igual que sucede con los anticuerpos, los niveles de dichos linfocitos disminuyen paulatinamente, aunque persisten más de 43 días (12). En la misma línea, algunos autores encuentran que un 50% de los pacientes tienen linfocitos CD8+ y un 89% linfocitos CD4+ específicos frente a la proteína S (*spike*) seis

meses tras la infección, con características de células de memoria efectora CD45RA+ (TEMRA) y memoria central (TCM), que son protectoras en otros tipos de infecciones (1). Por último, otros trabajos detectan linfocitos T CD8+ y CD4+ específicos de memoria en el 74% y el 86%, respectivamente, en los pacientes tras nueve meses de la infección (2).

Existen también datos de la existencia, en un porcentaje variable de individuos sanos sin exposición al virus, de linfocitos T reactivos frente a epítomos (partes de la molécula de un antígeno capaces de provocar una respuesta inmune) presentes en el SARS-CoV-2, que guardan un alto grado de similitud con secuencias presentes en coronavirus estacionales (13-18). Se ha propuesto que estos linfocitos T podrían ser responsables de una reacción cruzada frente al SARS-CoV-2 y conferir resistencia a la infección por este virus o dar lugar a cuadros más leves de COVID-19, pero no existen estudios que confirmen esta hipótesis.

Estos datos indican que una parte de la población posee inmunidad cruzada frente a otros coronavirus estacionales, la cual podría proporcionar cierto grado de protección frente a la COVID-19 en estos individuos, favoreciendo además la inmunidad de grupo. Sin embargo, no se sabe con seguridad si el nivel de protección alcanzado es suficiente, y es arriesgado establecer conclusiones en este sentido. Por otra parte, las técnicas de que disponemos en la actualidad no nos permiten diferenciar entre la inmunidad celular cruzada y la dirigida propiamente contra el SARS-CoV2, pudiendo llevar a confusión en casos asintomáticos si estos análisis se utilizaran de forma exclusiva en estudios de prevalencia.

## 5. Recurrencia y Reinfeción

La protección generada por la respuesta inmunitaria tras la infección por SARS-CoV-2 se ha puesto en duda por el creciente número de **casos de reinfeción** aparecidos en los últimos meses. Muchos de estos casos se basan en un nuevo resultado positivo en PCR tras su negativización previa y/o la desaparición de los síntomas por un periodo de tiempo más o menos prolongado. Sin embargo, esto puede explicarse por factores tales como falsos negativos en la PCR de los pacientes cuando se les dio el alta médica, liberación prolongada del virus con positivización recurrente de la PCR sin reinfeción, o un aumento de la replicación viral por la interrupción del tratamiento tras la mejoría clínica (19). Así, en varias series de pacientes se ha analizado la **recurrencia** de positividad para PCR, que tendría lugar en alrededor del 20% de los pacientes, con una media de ocho días tras el alta, y con varios episodios en alguno de ellos (20-23). Estos trabajos señalan la importancia de aislar partículas virales con capacidad infectiva en estos pacientes, que en la mayor parte de los casos es negativa (20,22,23). No se ha llevado a cabo un análisis sistemático del estatus inmunológico en los pacientes con recurrencias, aunque un estudio señala que no hay diferencias en los niveles de

anticuerpos IgA, IgM ni IgG frente a la proteína S en comparación con el resto de pacientes (22). Todo ello indica que a pesar de la detección del virus en pruebas PCR positivas en estos casos no necesariamente indica presencia de virus infectivos, dando como resultado un registro de falsos positivos desde el punto de vista clínico.

La demostración de un fenómeno de **reinfección *bona fide*** requiere la identificación de una cepa diferente de virus en cada episodio, cuyas secuencias genómicas del ARN viral (30.000 nucleótidos) sean lo suficientemente distintas como para no explicarse con la evolución normal del virus de la primera infección dentro del individuo; además, idealmente, se debería confirmar, *in vitro*, la capacidad infectiva de la cepa aislada en el segundo episodio. De esta manera, se han descrito hasta la fecha quince casos de reinfección documentada (24-29). La mayoría de ellos se han detectado en pacientes sintomáticos, de forma que es posible que haya una proporción de casos de reinfección asintomática difícil de determinar. El cuadro clínico que presentan estos pacientes puede ser de mayor o menor gravedad que el del primer episodio, sin que haya una relación clara con la respuesta inmunitaria desarrollada tras la primera infección. Se han propuesto varias causas para explicar los casos más graves en la reinfección, que incluyen una mayor dosis infectiva de virus, la presencia de una cepa más virulenta, o el desarrollo de mecanismos de potenciación de la enfermedad por anticuerpos (ADE, *antibody-dependent enhancement*), descritos previamente para otros virus (30,31). El proceso de ADE se produciría por la captura y entrada de complejos anticuerpo-virus en los macrófagos (a través de la región constante Fc de los anticuerpos). Esto da lugar a una activación descontrolada de los macrófagos, induciendo una producción y liberación de factores pro-inflamatorios, como citoquinas, que incrementan el proceso inflamatorio y un empeoramiento de los síntomas, sobre todo a nivel pulmonar (31). Se desconoce si los anticuerpos frente a coronavirus estacionales con reacción cruzada frente al SARS-CoV-2 podrían desencadenar este tipo de respuesta. Aunque los resultados de los estudios en modelos animales y de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han mostrado fenómenos de ADE, no se puede descartar completamente que puedan aparecer tras la administración de las vacunas.

La presencia de reinfecciones no parece ser un fenómeno exclusivo del SARS-CoV-2, ya que se han descrito reinfecciones por coronavirus estacionales, aun en presencia de anticuerpos específicos frente a los mismos, si bien la actividad neutralizante de estos anticuerpos no se ha demostrado, y el criterio para la definición de reinfección difiere al mencionado para el SARS-CoV-2 (32).

En cualquier caso, **la casuística de reinfecciones es escasa para considerarlo actualmente un problema sanitario global. Aunque los episodios de reinfección ofrecen una oportunidad única para establecer el papel protector de la respuesta inmunitaria y la posibilidad real de alcanzar una inmunidad comunitaria mediante la infección natural o la vacunación, la ausencia de un análisis completo y sistemático de la inmunidad en los casos de reinfección documentados lo dificulta en gran medida**

**(33).** Así, en la mayoría de los pacientes sólo existen datos de serología en uno de los episodios de infección (9/15) o en ninguno (3/15), y en ningún paciente se ha llevado a cabo un análisis del grado y características de la inmunidad celular (28,29). Se desconocen, además, tanto el estado inmunitario del paciente en el momento de la segunda infección como la cuantía del inóculo viral responsable de la misma. Por otro lado, es posible que la nueva cepa haya desarrollado mecanismos de escape inmunitario, aunque no hay evidencias de que se estén produciendo mutaciones por presión selectiva, sino que más bien siguen un patrón de evolución neutral (24).

En resumen, teniendo en cuenta las decenas de millones de personas que ya se han infectado con el coronavirus SARS-CoV-2, la evidencia de reinfecciones es muy escasa. Con la información disponible en el momento actual se podría concluir que una primera infección confiere protección frente a una segunda reinfección. No obstante, dada la aparición del virus SARS-CoV-2 hace escasamente 1 año, no se conoce aún cuán duradera es la protección conferida por la primera infección. Este es un aspecto muy a tener en cuenta y, además, será especialmente importante vigilar la aparición y consecuencias clínicas de reinfecciones en personas mayores dado el fenómeno de inmunosenescencia (cambios en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento) en este colectivo, y que una enfermedad leve podría tener unas consecuencias clínicas graves en personas con comorbilidades.

#### **Algunas cuestiones relevantes aún sin respuesta:**

1. Teniendo en cuenta los escasos datos procedentes de la protección en humanos, ¿cuál será el grado y duración de a) la respuesta humoral y celular; y b) la protección obtenida con la vacuna en la población general?
2. Las estrategias de vacunación, ¿deberían incluir a pacientes que hayan pasado la COVID-19?
3. Aunque en los ensayos clínicos realizados y en los estudios experimentales en macacos frente a SARS-CoV-2 no se han observado fenómenos de ADE, ¿nos encontraremos casos de ADE tras vacunar a la población?
4. ¿Cómo va a influir la heterogeneidad individual en la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 en la eficacia de la vacuna? ¿Cómo monitorizar este aspecto? ¿Qué tiempos de duración de protección inmunitaria conferirán los diferentes tipos de vacunas? ¿Haría falta revacunación?

## Conclusiones

1. En la mayor parte de las personas infectadas con SARS-CoV-2 se produce una activación del sistema inmunitario con producción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T, responsables del control de la infección.
2. Se desconoce por qué la infección progresa en unos individuos y no en otros, y si esto es debido a alteraciones en la funcionalidad del sistema inmunitario (factores genéticos, inmunosupresión, otras patologías, etc.).
3. Se considera que los niveles de anticuerpos frente a antígenos virales se van reduciendo con el tiempo, decreciendo a partir de los tres meses, aunque pueden persistir a niveles bajos durante al menos 6 meses. En el caso de los linfocitos T de memoria, éstos pueden persistir mucho más tiempo, como se podría inferir de los datos disponibles de la pandemia previa SARS-CoV.
4. Los niveles de anticuerpos frente al dominio *RBD*, los títulos de anticuerpos neutralizantes y el grado de activación de los linfocitos T (CD4+, CD8+), se asocian con la protección frente al SARS-CoV-2. En líneas generales, la dinámica de todos los componentes del sistema inmunitario analizados se comporta de forma similar.
5. Se considera que la exposición previa a otros miembros de la familia de coronavirus humanos podría ayudar a reducir la infección por SARS-CoV-2 debido a que se produce inmunidad cruzada, aunque esta hipótesis no ha sido bien demostrada.
6. La inducción mediante vacunas de respuestas inmunitarias con producción de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T citotóxicos, se considera como un indicador esencial para conseguir eficacia frente al SARS-CoV-2.
7. Debido a la activación de la respuesta inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2, la recurrencia de reinfecciones es muy limitada y de poca transcendencia clínica a nivel global.
8. Se desconoce hasta que punto las distintas vacunas en fase clínica III con modos de acción distinto (ARNm, ADN, virus inactivado, virus no relacionados, proteínas) difieren en su efectividad y duración de la respuesta inmune.

## Bibliografía

1. Dan MJ et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. **bioRxiv** 10.1101/2020.11.15.383323. Nov 2020
2. Li Z., et al., SARS-CoV-2-specific T cell memory is long-lasting in the majority of 2 convalescent COVID-19 individuals. **bioRxiv** 10.1101/2020.11.15.383463. Nov 2020

3. Sattler A et al., SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. **J Clin Invest** doi.org/10.1172/JCI140965. Nov 2020
4. Gaebler C et al., Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. **bioRxiv** 10.1101/2020.11.03.367391. Nov 2020
5. Seow J et al., Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. **Nat Microbiol** 5: 1598–1607. Dic 202.
6. Muecksch F et al.. Longitudinal analysis of serology and neutralizing antibody levels in COVID19 convalescents. **J Infect Dis** doi: 10.1093/infdis/jiaa659. Nov 2020
7. Ogega CO et al., Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. **medRxiv** 10.1101/2020.10.28.20220996. Oct 2020
8. Corbett KS et al., Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. **New Engl J Med** 2020 Oct 15;383(16):1544-1555. doi:10.1056/nejmoa2024671. 2020
9. Addetia A et al., Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a 2 fishery vessel outbreak with high attack rate. **J Clin Microbiol** 58(11):e02107-20. Oct 2020
10. Ng KW et al., Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-Cov in humans. **Science** 10.1126/science.abe1107. Nov 2020
11. Sagar M.; et al., Recent endemic coronavirus infection is associated with less severe COVID-19. **J Clin Invest** 143380. 2020
12. Snyder TM et al., Magnitude and Dynamics of the T-Cell Response to SARS-CoV-2 Infection at Both Individual and Population Levels. **medRxiv** 10.1101/2020.07.31.20165647. Sept 2020
13. Grifoni A et al., Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell** 181 (7): 1489-1501.e15. 2020
14. Sekine T et al., Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. **Cell** 10.1016/j.cell.2020.08.017. 2020
15. Le Bert N et al., Different pattern of pre-existing SARS-COV-2 specific T cell immunity in SARS-recovered and uninfected individuals. **Nature** 10.1038/s41586-020-2550-z. 2020
16. Braun J et al., Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy 2 donors. **Nature** 10.1038/s41586-020-2598-9. 2020
17. Nelde A et al., SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. **Nat Immunol**. 2020 Sep 30. doi: 10.1038/s41590-020-00808-x.
18. Mateus J et al., Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. **Science** 10.1126/science.abd3871. 2020

19. Falahi S., et al., COVID-19 re-infection: prolonged shedding or true reinfection. **New Microbes and New Infections** 10.1016/j.nmni.2020.100812. 2020
20. Gidari A et al., Is recurrence possible in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Case series and systematic review of literatura. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 10.1007/s10096-020-04057-6. Oct 2020
21. Liotti FM et al., Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From COVID-19 With Prior Negative Results. **JAMA Intern Med** e207570. Nov 2020
22. Yang C et al., Viral RNA level, serum antibody responses, and transmission risk in recovered COVID-19 patients with recurrent positive SARS-CoV-2 RNA test results: a population-based observational cohort study. **Emerg Microbes Infect** 9(1):2368-2378. Dic 2020
23. Li Q et al., Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. **Emerg Microbes Infect** 16;1-28. Nov 2020
24. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. **Lancet Infect Dis.** 12:S1473-3099(20)30783-0. Oct 2020
25. Tillett RL at al., Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. **Lancet Infect Dis** S1473-3099(20)30764-7. Oct 2020
26. Goldman JD et al., Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report. **medRxiv** 10.1101/2020.09.22.20192443. Sept 2020
27. To KK et al., Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. **Clin Infect Dis** ;ciaa1275. 10.1093/cid/ciaa1275. Ago 2020
28. Colson P et al., Evidence of SARS-CoV-2 re-infection with a different genotype. **J Infect** S0163-4453(20)30706-4. Nov 2020
29. Pérez Lago et al., A complete analysis of the epidemiological scenario around a SARS-CoV-2 reinfection: previous infection events and subsequent transmission. **Research Square.** 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-106167/v1
30. Iwasaki A and Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. **Nat Rev Immunol** 2020 Jun;20(6):339-341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6.
31. Arvin AM et al., **Nature** 584: 353-363. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. 2020 Aug;584(7821):353-363. doi: 10.1038/s41586-020-2538-8.
32. Edridge AWD et al., Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. **Nat Med** 26 :1691–1693. Nov 2020
33. Overvaugh J. Understanding protection from SARS-CoV-2 by studying reinfection. **Nat Med** 26 November 2020 1678–1685